

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/00113

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N33/50 G01N33/58 G01N33/566

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | WO 98 10287 A (UNIV PENNSYLVANIA) 12 March 1998 (1998-03-12) claim 2 --- -/- | 1-4, 13, 14 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 March 2000

Date of mailing of the international search report

20/04/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hart-Davis, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/00113

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| T | B R CONWAY, L K MINOR, J Z XU, J W GUNNET, R DEBIASIO, M R D'ANDREA, R RUBIN, R DEBIASIO, K GIULIANO, L ZHOU, K T DEMAREST: "Quantification of G-protein coupled receptor internalization using G-protein coupled receptor-green fluorescent protein conjugates with the ArrayScan high-content screening system" JOURNAL OF BIOMOLECULAR SCREENING, vol. 4, no. 2, 1999, pages 75-86, XP002120083 abstract; figure 5 | 1-14 |
| O,X | & "Fourth Annual Conference and Exhibition of The Society for Biomolecular Screening" 22 September 1998 (1998-09-22) | 1-15 |
| X | WO 97 20931 A (US HEALTH ;HTUN HAN (US); HAGER GORDON L (US)) 12 June 1997 (1997-06-12) claims 1,5,16 | 1,2,4-7, 10,11,14 |
| X | WO 98 38490 A (BIODX INC ;DUNLAY R TERRY (US); GOUGH ALBERT H (US); GIULIANO KENN) 3 September 1998 (1998-09-03) example 5 | 1-14 |
| E | WO 00 03246 A (CELLOMICS INC ;DUNLAY TERRY (US); GIULIANO KEN A (US); GOUGH ALBER) 20 January 2000 (2000-01-20) the whole document | 1-14 |
| A | US 5 760 188 A (BEAUDET ALAIN ET AL) 2 June 1998 (1998-06-02) column 6, line 39 - line 54 | 1-14 |
| A | FERGUSON S G ET AL: "Molecular mechanisms of G protein-coupled receptor desensitization and resensitization" LIFE SCIENCES, vol. 17/18, no. 62, 27 March 1998 (1998-03-27), page 1561 1565 XP002076355 ISSN: 0024-3205 abstract | 1-14 |
| A | T-T YANG, L CHENG, S R KAIN: "Optimized codon usage and chromophore mutations provide enhanced sensitivity with the green fluorescent protein" NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 24, no. 22, 1996, pages 4592-4593, XP002120084 cited in the application the whole document | 1-4 |
| | — — — — — -/- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/00113

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | M ORMÖ, A B CUBITT, K KALLIO, L A GROSS, R Y TSIEN, S J REMINGTON: "Crystal Structure of the Aequorea victoria Green Fluorescent Protein" SCIENCE, vol. 273, 6 September 1996 (1996-09-06), XP002120085 cited in the application the whole document | 1,5-7 |
| A | WO 91 06011 A (UNIV LEHIGH) 2 May 1991 (1991-05-02) claim 1 | 1 |

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 15
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See supplementary sheet pct/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

Claim No.: 15

Claim 15 of the present application concerns a compound defined by reference to a desired property, namely its capacity to be bound to a receptor of interest.

There is no mention of any technical characteristic in Claim 15 which could lead to such a desired property. A support basis as defined by PCT Article 6 and/or a disclosure as defined by PCT Article 5 can be found for only a very restricted number of compounds which could fall within the scope for which protection is being sought. A partial support basis exists for Claim 15 inasmuch as a neurotensin receptor marked with the fluorescent EGFP protein is internalised in the presence of a neurotensin as ligand (Example 1) as well as in the presence of pre-purified fractions of an extract of frog brains (Example 2). However, Claim 15 does not provide any means to distinguish substances forming part of prior art, for example neurotensin which is already known, from novel substances. Therefore, it is not possible to deduce either from Claim 5 (PCT Article 6) or from the description (PCT Article 5) any definition of the subject matter for which protection could be legitimately sought.

Notwithstanding the reasons stated above, the claims are also lacking in clarity (PCT Article 6). Indeed, there has been an attempt to define the compound or the substance by means of the result to be achieved. In the present case likewise, the lack of clarity is such that it is not possible to carry out a significant search covering the whole scope covered by the claims.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, concerning inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1 (e)). The applicant is warned that the guideline adopted by the EPO acting in its capacity as International Preliminary Examining Authority is not to proceed with a preliminary examination of a subject matter unless a search has been carried out thereon. This position will remain unchanged, notwithstanding that the claims have or have not been modified, either after receiving the search report, or during any procedure under Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00113

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|--|--|
| WO 9810287 | A | 12-03-1998 | US 5776700 A | 07-07-1998 |
| WO 9720931 | A | 12-06-1997 | AU 1283497 A CA 2239951 A | 27-06-1997 12-06-1997 |
| WO 9838490 | A | 03-09-1998 | US 5989835 A AU 6667898 A EP 0983498 A AU 3297197 A EP 0912892 A | 23-11-1999 18-09-1998 08-03-2000 05-01-1998 06-05-1999 |
| WO 0003246 | A | 20-01-2000 | NONE | |
| US 5760188 | A | 02-06-1998 | AU 6352296 A WO 9704311 A | 18-02-1997 06-02-1997 |
| WO 9106011 | A | 02-05-1991 | US 5135848 A AU 6641690 A EP 0497881 A JP 5504196 T | 04-08-1992 16-05-1991 12-08-1992 01-07-1993 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den. Internationale No

PCT/FR 00/00113

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 G01N33/50 G01N33/58 G01N33/566

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 G01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| X | WO 98 10287 A (UNIV PENNSYLVANIA) 12 mars 1998 (1998-03-12) revendication 2 -/- | 1-4, 13, 14 |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 mars 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/04/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hart-Davis, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den. le internationale No

PCT/FR 00/00113

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| T | B R CONWAY, L K MINOR, J Z XU, J W GUNNET, R DEBIASIO, M R D'ANDREA, R RUBIN, R DEBIASIO, K GIULIANO, L ZHOU, K T DEMAREST: "Quantification of G-protein coupled receptor internalization using G-protein coupled receptor-green fluorescent protein conjugates with the ArrayScan high-content screening system" JOURNAL OF BIOMOLECULAR SCREENING, vol. 4, no. 2, 1999, pages 75-86, XP002120083 | 1-14 |
| O,X | abrégé; figure 5 & "Fourth Annual Conference and Exhibition of The Society for Biomolecular Screening" 22 septembre 1998 (1998-09-22) | 1-15 |
| X | WO 97 20931 A (US HEALTH ;HTUN HAN (US); HAGER GORDON L (US)) 12 juin 1997 (1997-06-12) revendications 1,5,16 | 1,2,4-7, 10,11,14 |
| X | WO 98 38490 A (BIODX INC ;DUNLAY R TERRY (US); GOUGH ALBERT H (US); GIULIANO KENN) 3 septembre 1998 (1998-09-03) exemple 5 | 1-14 |
| E | WO 00 03246 A (CELLOMICS INC ;DUNLAY TERRY (US); GIULIANO KEN A (US); GOUGH ALBER) 20 janvier 2000 (2000-01-20) le document en entier | 1-14 |
| A | US 5 760 188 A (BEAUDET ALAIN ET AL) 2 juin 1998 (1998-06-02) colonne 6, ligne 39 - ligne 54 | 1-14 |
| A | FERGUSON S G ET AL: "Molecular mechanisms of G protein-coupled receptor desensitization and resensitization" LIFE SCIENCES, vol. 17/18, no. 62, 27 mars 1998 (1998-03-27), page 1561 1565 XP002076355 ISSN: 0024-3205 abrégé | 1-14 |
| A | T-T YANG, L CHENG, S R KAIN: "Optimized codon usage and chromophore mutations provide enhanced sensitivity with the green fluorescent protein" NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 24, no. 22, 1996, pages 4592-4593, XP002120084 cité dans la demande le document en entier | 1-4 |

-/-

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den. Internationale No
PCT/FR 00/00113

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| A | M ORMÖ, A B CUBITT, K KALLIO, L A GROSS, R Y TSIEN, S J REMINGTON: "Crystal Structure of the Aequorea victoria Green Fluorescent Protein" SCIENCE, vol. 273, 6 septembre 1996 (1996-09-06), XP002120085 cité dans la demande le document en entier | 1,5-7 |
| A | WO 91 06011 A (UNIV LEHIGH) 2 mai 1991 (1991-05-02) revendication 1 | 1 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR 00/00113

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n° 15
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n°
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 15

La revendication 15 présente a trait à un composé défini en faisant référence à une propriété souhaitable, à savoir sa capacité de se lier à un récepteur d'intérêt.

Aucune caractéristique technique n'est présente dans la revendication 15 qui conduira à une telle propriété souhaitable. Un fondement au sens de L'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut être trouvé que pour un nombre très restreint des composés qui ferait partie du domaine pour lequel la protection est recherchée. Un fondement partiel existe pour la revendication 15 dans la mesure où un récepteur de la neurotensine marqué avec la protéine fluorescente EGFP s'internalise en présence de la neurotensine comme ligand (Exemple 1) ainsi qu'en présence de fractions prépurifiées d'un extrait de cerveaux de grenouille (Exemple 2). Cependant la revendication 15 ne fournit aucun moyen de distinguer des substances faisant partie de l'état de la technique, par exemple la neurotensine déjà connue, des substances nouvelles. Aucune définition de la matière pour laquelle une protection pourrait être légitimement revendiquée ne peut donc être déduite de la revendication 15 (Article 6 PCT) ou de la description (Article 5 PCT).

Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté (Article 6 PCT). En effet, on a cherché à définir le composé ou la substance au moyen du résultat à atteindre. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den. internationale No

PCT/FR 00/00113

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| WO 9810287 A | 12-03-1998 | US 5776700 A | 07-07-1998 |
| WO 9720931 A | 12-06-1997 | AU 1283497 A | 27-06-1997 |
| | | CA 2239951 A | 12-06-1997 |
| WO 9838490 A | 03-09-1998 | US 5989835 A | 23-11-1999 |
| | | AU 6667898 A | 18-09-1998 |
| | | EP 0983498 A | 08-03-2000 |
| | | AU 3297197 A | 05-01-1998 |
| | | EP 0912892 A | 06-05-1999 |
| WO 0003246 A | 20-01-2000 | AUCUN | |
| US 5760188 A | 02-06-1998 | AU 6352296 A | 18-02-1997 |
| | | WO 9704311 A | 06-02-1997 |
| WO 9106011 A | 02-05-1991 | US 5135848 A | 04-08-1992 |
| | | AU 6641690 A | 16-05-1991 |
| | | EP 0497881 A | 12-08-1992 |
| | | JP 5504196 T | 01-07-1993 |

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|--|---|--|
| Applicant's or agent's file reference BET 00/0028 | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/FR00/00113 | International filing date (day/month/year) 19 January 2000 (19.01.00) | Priority date (day/month/year) 20 January 1999 (20.01.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01N 33/50 | | |
| Applicant INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM) | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

| | |
|---|---|
| Date of submission of the demand 07 August 2000 (07.08.00) | Date of completion of this report 09 April 2001 (09.04.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/00113

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-16, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 1-15, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
 pages 1/4-4/4, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☒ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☒ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/00113

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 15

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 15

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

national application No.
PCT/FR 00/00113

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

Page 1 of the sequence listing is part of the application
as filed.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/00113

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|---------------------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 7-9, 12 | YES |
| | Claims | 1-6, 10, 11, 13, 14 | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | | YES |
| | Claims | 1-14 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-14 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: WO 98 10287 A (UNIV PENNSYLVANIA) 12 March 1998 (1998-03-12)

D2: B R CONWAY, L K MINOR, J Z XU, J W GUNNET, R DEBIASIO, M R D'ANDREA, R RUBIN, R DEBIASIO, K GIULIANO, L ZHOU, K T DEMAREST: 'Quantification of G-protein coupled receptor internalization using G-protein coupled receptor-green fluorescent protein conjugates with the ArrayScan high-content screening system' JOURNAL OF BIOMOLECULAR SCREENING, vol. 4, no. 2, 1999, pages 75-86 & 'Fourth Annual Conference and Exhibition of The Society for Biomolecular Screening' 22 September 1998 (1998-09-22); HTUN HAN (US); HAGER GORDON L (US), 12 June 1997 (1997-06-12)

D3: WO 97 20931 A (US HEALTH)

D4: WO 98 38490 A (BIODX INC; DUNLAY R TERRY (US); GOUGH ALBERT H (US); GIULIANO KENN) 3 September 1998 (1998-09-03)

D5: WO 00 03246 A (CELLOMICS INC; DUNLAY TERRY (US); GIULIANO KEN A (US); GOUGH ALBER) 20 January 2000 (2000-01-20)

The Authority responsible for the examination of the

present application has taken into account the applicant's arguments in response to the written opinion. However, the following objections are sustained:

1. Novelty (PCT Article 33(2))

D1 (claim 2, page 4) describes a method for identifying thrombin receptor antagonists and appears to be prejudicial to the novelty of claims 1, 2, 4 and 14.

D2 (abstract, pages 80-81 "Results and discussion") describes a screening method for identifying agonists of receptor GPCR (G-protein coupled receptor) using GPCR-GFP (green fluorescent protein) conjugates. D2 appears to deprive claims 1-6, 10, 11, 13 and 14 of novelty.

D4 (example 5, page 50) describes a method for determining the distribution and activity of fluorescently labelled reporter molecules for screening components that have an adverse effect on predetermined biological functions. D4 appears to deprive claims 1-6, 10, 13 and 14 of novelty.

Therefore, claims 1-6, 10, 11 and 13-15 fail to comply with the requirements of PCT Article 33(2).

2. Inventive step (PCT Article 33(3))

Dependent claims 7, 8, 9 and 12 do not contain any features which, when combined with the features of any one of the claims to which they refer, might define subject matter that complies with the

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/00113

requirements of inventive step of the PCT. The use of fluorescent proteins (see D3, page 20, lines 2-10), epitope labels detectable by immunohistochemistry and different labels for separate receptors is a commonly used technique in the field of cell and cell component identification.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

national application No.
PCT/FR 00/00113

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI.

In the event of the present application entering the national or regional phase, the document cited above (D5) could become relevant to the assessment of novelty. D5 (page 10 ,lines 6-10, page 22, lines 13-19, examples 3 and 4) describes methods for measuring the internalisation of cell receptors and the screening of components that stimulate or inhibit receptor internalisation. This document appears to be prejudicial to the novelty of claims 1-14.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 12 APR 2001

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL



(article 36 et règle 70 du PCT)

| | | |
|---|--|--|
| Référence du dossier du déposant ou du mandataire BET 00/0028 | POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416) | |
| Demande internationale n° PCT/FR00/00113 | Date du dépôt international (jour/mois/année) 19/01/2000 | Date de priorité (jour/mois/année) 20/01/1999 |
| Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB G01N33/50 | | |
| Déposant INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ... et al. | | |

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:
 - I ☒ Base du rapport
 - II ☐ Priorité
 - III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
 - IV ☐ Absence d'unité de l'invention
 - V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
 - VI ☒ Certains documents cités
 - VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
 - VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

| | |
|--|--|
| Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 07/08/2000 | Date d'achèvement du présent rapport 09.04.2001 |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465 | Fonctionnaire autorisé Moreno de Vega, C N° de téléphone +49 89 2399 7486  |

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/00113

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-16 version initiale

Revendications, N°:

1-15 version initiale

Dessins, feuilles:

1/4-4/4 version initiale

Partie de la demande réservée au listage des séquences, pages:

1, telles que initialement déposées

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☒ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☒ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☒ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/00113

- ☒ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
☐ des revendications, n°s :
☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

- ☐ l'ensemble de la demande internationale.
☒ les revendications n°s 15.

parce que :

- ☐ la demande internationale, ou les revendications n°s en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :
- ☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :
- ☐ les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.
- ☒ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s 15 en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/00113

international significatif:

- ☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.
☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

| | |
|--|--|
| Nouveauté | Oui : Revendications 7-9, 12 Non : Revendications 1-6, 10, 11, 13, 14 |
| Activité inventive | Oui : Revendications Non : Revendications 1-14 |
| Possibilité d'application industrielle | Oui : Revendications 1-14 Non : Revendications |

**2. Citations et explications
voir feuille séparée**

VI. Certain documents cités

1. Certains documents publiés (règle 70.10)
et / ou

2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

voir feuille séparée

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE**

Demande internationale n° PCT/FR00/00113

Concernant le point I

Base de l'opinion

La page 1 de la liste de séquences fait partie de la demande telle que déposée.

Concernant le point V

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: WO 98 10287 A (UNIV PENNSYLVANIA) 12 mars 1998 (1998-03-12)
- D2: B R CONWAY, L K MINOR, J Z XU, J W GUNNET, R DEBIASIO, M R D'ANDREA, R RUBIN, R DEBIASIO, K GIULIANO, L ZHOU, K T DEMAREST: 'Quantification of G-protein coupled receptor internalization using G-protein coupled receptor-green fluorescent protein conjugates with the ArrayScan high-content screening system' JOURNAL OF BIOMOLECULAR SCREENING, vol. 4, no. 2, 1999, pages 75-86, & 'Fourth Annual Conference and Exhibition of The Society for Biomolecular Screening' 22 septembre 1998 (1998-09-22) ;HTUN HAN (US); HAGER GORDON L (US)) 12 juin 1997 (1997-06-12)
- D3: WO 97 20931 A (US HEALTH)
- D4: WO 98 38490 A (BIODX INC ;DUNLAY R TERRY (US); GOUGH ALBERT H (US); GIULIANO KENN) 3 septembre 1998 (1998-09-03)
- D5: WO 00 03246 A (CELLOMICS INC ;DUNLAY TERRY (US); GIULIANO KEN A (US); GOUGH ALBER) 20 janvier 2000 (2000-01-20)

L'autorité chargée de l'examen de la présente demande a considéré les arguments du demandeur en réponse à l'opinion écrite; cependant, les objections suivantes sont maintenues:

1. Nouveauté (Article 33(2) PCT)

D1 (revendication 2, page 4) décrit une méthode pour l'identification d'antagonistes du récepteur de la thrombine. Ce document semble préjudiciable à la nouveauté des revendications 1-2, 4 et 14.

D2 (abrégé, pages 80-81 "Results and discussion") décrit une méthode de criblage pour l'identification d'agonistes du récepteur GPCR (G-protein coupled receptor) en utilisant des conjugués GPCR-GFP (green fluorescent protein). Ce document semble détruire la nouveauté des revendications 1-6, 10, 11, 13 et 14.

D4 (exemple 5 page 50) décrit une méthode pour déterminer la distribution et l'activité de molécules reporters marquées par fluorescence pour le criblage de composants qui altèrent des fonctions biologiques déterminées. Ce document paraît détruire la nouveauté des revendications 1-6, 10, 13 et 14.

Donc, les revendications 1-6, 10, 11, 13-15 ne satisfont pas aux exigences de l'Article 33(2) PCT.

2. Activité inventive (Article 33(3) PCT)

Les revendications dépendantes 7, 8, 9 et 12 ne contiennent aucune caractéristique qui, en combinaison avec celles de l'une quelconque des revendications à laquelle elles se réfèrent, définisse un objet qui satisfasse aux exigences du PCT en ce qui concerne l'activité inventive; l'utilisation de protéines fluorescentes (voir D3, page 20 lignes 2-10), de marqueurs épitopiques susceptibles d'être détectés par immunohistochimie et de marqueurs différents pour des récepteurs distincts sont des techniques d'usage courant dans le domaine de l'identification de cellules et des composants cellulaires.

RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPAREE

Demande internationale n° PCT/FR00/00113

Concernant le point VI
Certains documents cités

Certains documents publiés (règle 70.10)

| Demande n° Brevet n° | Date de publication (jour/mois/année) | Date de dépôt (jour/mois/année) | Date de priorité (valablement revendiquée) (jour/mois/année) |
|-------------------------|--|------------------------------------|--|
| WO 00/03246 | 20.01.2000 | 13.07.1999 | 13.07.1998 |

Au cas où la présente demande entrerait en phase nationale ou régionale, le document ci-dessus (D5) peut être pertinent pour l'évaluation de la nouveauté. D5 (page 10 lignes 6-10, page 22 lignes 13-19, exemples 3 et 4) décrit des méthodes pour mesurer l'internalisation des récepteurs cellulaires et le criblage de composants qui stimulent ou inhibent l'internalisation des récepteurs. Ce document semble préjudiciable à la nouveauté des revendications 1-14.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

| | |
|--|---|
| Date d'expédition (jour/mois/année) 02 octobre 2000 (02.10.00) | Référence du dossier du déposant ou du mandataire BET 00/0028 |
| Demande internationale no PCT/FR00/00113 | Date de priorité (jour/mois/année) 20 janvier 1999 (20.01.99) |
| Date du dépôt international (jour/mois/année) 19 janvier 2000 (19.01.00) | |
| Déposant VAUDRY, Hubert etc | |

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

07 août 2000 (07.08.00)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

Henrik Nyberg

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

| | | |
|---|---|--|
| Référence du dossier du déposant ou du mandataire BET 00/0028 | POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER | |
| Demande internationale n° PCT/FR 00/ 00113 | Date du dépôt international(jour/mois/année) 19/01/2000 | (Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 20/01/1999 |
| Déposant INSTITUT NATIONAL DE LA SANTEet al | | |

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 7 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☒ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☒ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

IDENTIFICATION DES LIGANDS D'UN RECEPTEUR CAPABLE DE S'INTERNALISER

5. En ce qui concerne l'abrégé,

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☒ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☒ Aucune des figures n'est à publier.

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n° se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n° 15 se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n° sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre 1.2

La revendication 15 présente a trait à un composé défini en faisant référence à une propriété souhaitable, à savoir sa capacité de se lier à un récepteur d'intérêt.

Aucune caractéristique technique n'est présente dans la revendication 15 qui conduira à une telle propriété souhaitable. Un fondement au sens de L'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut être trouvé que pour un nombre très restreint des composés qui ferait partie du domaine pour lequel la protection est recherchée. Un fondement partiel existe pour la revendication 15 dans la mesure où un récepteur de la neurotensine marqué avec la protéine fluorescente EGFP s'internalise en présence de la neurotensine comme ligand (Exemple 1) ainsi qu'en présence de fractions prépurifiées d'un extrait de cerveaux de grenouille (Exemple 2). Cependant la revendication 15 ne fournit aucun moyen de distinguer des substances faisant partie de l'état de la technique, par exemple la neurotensine déjà connue, des substances nouvelles. Aucune définition de la matière pour laquelle une protection pourrait être légitimement revendiquée ne peut donc être déduite de la revendication 15 (Article 6 PCT) ou de la description (Article 5 PCT).

Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté (Article 6 PCT). En effet, on a cherché à définir le composé ou la substance au moyen du résultat à atteindre. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 15

La revendication 15 présente a trait à un composé défini en faisant référence à une propriété souhaitable, à savoir sa capacité de se lier à un récepteur d'intérêt.

Aucune caractéristique technique n'est présente dans la revendication 15 qui conduira à une telle propriété souhaitable. Un fondement au sens de L'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut être trouvé que pour un nombre très restreint des composés qui ferait partie du domaine pour lequel la protection est recherchée. Un fondement partiel existe pour la revendication 15 dans la mesure où un récepteur de la neurotensine marqué avec la protéine fluorescente EGFP s'internalise en présence de la neurotensine comme ligand (Exemple 1) ainsi qu'en présence de fractions prépurifiées d'un extrait de cerveaux de grenouille (Exemple 2). Cependant la revendication 15 ne fournit aucun moyen de distinguer des substances faisant partie de l'état de la technique, par exemple la neurotensine déjà connue, des substances nouvelles. Aucune définition de la matière pour laquelle une protection pourrait être légitimement revendiquée ne peut donc être déduite de la revendication 15 (Article 6 PCT) ou de la description (Article 5 PCT).

Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté (Article 6 PCT). En effet, on a cherché à définir le composé ou la substance au moyen du résultat à atteindre. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

Cadre III TEXTE DE L'ABREGE (suite du point 5 de la première feuille)

L'invention a pour objet un procédé utile pour détecter et/ou identifier dans une banque de composés peptidiques, pseudopeptidiques ou non-peptidiques, un extrait biologique ou une fraction purifiée d'un extrait de tissus, un ligand d'un récepteur d'intérêt et capable de subir une internalisation induite par la fixation dudit ligand caractérisé en ce qu'il comprend au moins les étapes consistant a:

- exprimer a la surface d'une cellule ledit récepteur sous une forme marquée,
- mettre en présence ladite cellule avec ladite banque dans des conditions suffisantes pour permettre une internalisation cellulaire dudit complexe récepteur-ligand et
- visualiser cette internalisation via la détection du marqueur associé audit récepteur.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation internationale No

PCT/FR 00/00113

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 G01N33/50 G01N33/58 G01N33/566

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 G01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| X | WO 98 10287 A (UNIV PENNSYLVANIA) 12 mars 1998 (1998-03-12) revendication 2 --- -/-- | 1-4, 13, 14 |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 mars 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/04/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hart-Davis, J

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|---|--|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| T | B R CONWAY, L K MINOR, J Z XU, J W GUNNET, R DEBIASIO, M R D'ANDREA, R RUBIN, R DEBIASIO, K GIULIANO, L ZHOU, K T DEMAREST: "Quantification of G-protein coupled receptor internalization using G-protein coupled receptor-green fluorescent protein conjugates with the ArrayScan high-content screening system" JOURNAL OF BIOMOLECULAR SCREENING, vol. 4, no. 2, 1999, pages 75-86, XP002120083 | 1-14 |
| O,X | abrégé; figure 5 & "Fourth Annual Conference and Exhibition of The Society for Biomolecular Screening" 22 septembre 1998 (1998-09-22) | 1-15 |
| X | WO 97 20931 A (US HEALTH ; HTUN HAN (US); HAGER GORDON L (US)) 12 juin 1997 (1997-06-12) revendications 1,5,16 | 1,2,4-7, 10,11,14 |
| X | WO 98 38490 A (BIODX INC ; DUNLAY R TERRY (US); GOUGH ALBERT H (US); GIULIANO KENN) 3 septembre 1998 (1998-09-03) exemple 5 | 1-14 |
| E | WO 00 03246 A (CELLOMICS INC ; DUNLAY TERRY (US); GIULIANO KEN A (US); GOUGH ALBER) 20 janvier 2000 (2000-01-20) le document en entier | 1-14 |
| A | US 5 760 188 A (BEAUDET ALAIN ET AL) 2 juin 1998 (1998-06-02) colonne 6, ligne 39 - ligne 54 | 1-14 |
| A | FERGUSON S G ET AL: "Molecular mechanisms of G protein-coupled receptor desensitization and resensitization" LIFE SCIENCES, vol. 17/18, no. 62, 27 mars 1998 (1998-03-27), page 1561 1565 XP002076355 ISSN: 0024-3205 abrégé | 1-14 |
| A | T-T YANG, L CHENG, S R KAIN: "Optimized codon usage and chromophore mutations provide enhanced sensitivity with the green fluorescent protein" NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 24, no. 22, 1996, pages 4592-4593, XP002120084 cité dans la demande le document en entier | 1-4 |
| | --- | |

-/--

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| A | M ORMÖ, A B CUBITT, K KALLIO, L A GROSS, R Y TSIEN, S J REMINGTON: "Crystal Structure of the Aequorea victoria Green Fluorescent Protein" SCIENCE, vol. 273, 6 septembre 1996 (1996-09-06), XP002120085 cité dans la demande le document en entier ----- | 1,5-7 |
| A | WO 91 06011 A (UNIV LEHIGH) 2 mai 1991 (1991-05-02) revendication 1 ----- | 1 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00113

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9810287 | A | 12-03-1998 | US 5776700 A | 07-07-1998 |
| WO 9720931 | A | 12-06-1997 | AU 1283497 A | 27-06-1997 |
| | | | CA 2239951 A | 12-06-1997 |
| WO 9838490 | A | 03-09-1998 | US 5989835 A | 23-11-1999 |
| | | | AU 6667898 A | 18-09-1998 |
| | | | EP 0983498 A | 08-03-2000 |
| | | | AU 3297197 A | 05-01-1998 |
| | | | EP 0912892 A | 06-05-1999 |
| WO 0003246 | A | 20-01-2000 | NONE | |
| US 5760188 | A | 02-06-1998 | AU 6352296 A | 18-02-1997 |
| | | | WO 9704311 A | 06-02-1997 |
| WO 9106011 | A | 02-05-1991 | US 5135848 A | 04-08-1992 |
| | | | AU 6641690 A | 16-05-1991 |
| | | | EP 0497881 A | 12-08-1992 |
| | | | JP 5504196 T | 01-07-1993 |